Versuche über die physiologischen Wirkungen

des

Toluchinoxalins und des Chinolins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt der

medizinischen Fakultät zu Erlangen

am 31. Juli 1884

von

Dr. Christoph Müller,

Assistenzarzt am städtischen Krankenhause zu Augsburg.

ERLANGEN.

Druck der Universitäts-Buchdruckerei von Junge & Sohn.

1885.

Versuche über die physiologischen Wirkungen

des

Toluchinoxalins und des Chinolins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt der

medizinischen Fakultät zu Erlangen

am 31. Juli 1884

von

Dr. Christoph Müller,

Assistenzarzt am städtischen Krankenhause zu Augsburg.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

ERLANGEN.

Druck der Universitäts-Buchdruckerei von Junge & Sohn.

1885.

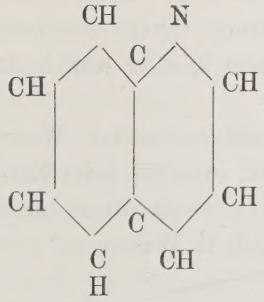
Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Facultät zu Erlangen.

Referent: Herr Professor Dr. Rosenthal.

Seit der wichtigen Entdeckung, dass sich einige Alkaloide, namentlich die Basen der Chinarinde vom Chinolin als Grundsubstanz ableiten, und seitdem man Chinolin synthetisch durch Erhitzen eines Gemenges von Nitrobenzol, Anilin, Glycerin und concentrirter Schwefelsäure dargestellt hat, führte das Bestreben der organischen Chemie, ein Surrogat für Chinin der Pharmakopoe zu gewinnen, zur Darstellung einiger dem Chinolin verwandter Alkaloide.

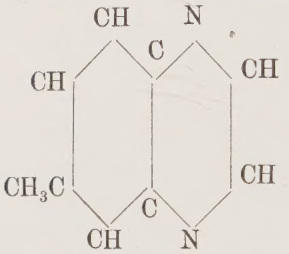
So hat Dr. O. Hinsberg im hiesigen Universitäts-Laboratorium Anfangs dieses Jahres ein dem Chinolin sehr ähnliches Alkaloid gefunden, das von ihm Toluchinoxalin genannt wurde.

Das Chinolin enthält nach der neueren Ansicht neben dem Benzolring einen sechsgliederigen Ring von 5 Kohlenstoffatomen und einem Stickstoffatom und hat folgende Constitution:



$= C_9H_7N$

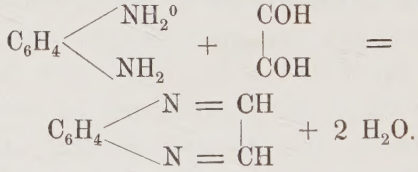
Dem Toluchinoxalin kommt folgende Structurformel zu:



$= C_9H_8N_2$,

und kann als ein methylirtes Chinolin aufgefasst werden, in welchem eine CH-Gruppe durch ein Atom N vertreten ist.

Hinsberg stellte das Chinoxalin dar dadurch, dass er auf o — Phenylendiamin Glyoxal (resp. dessen Sulfitverbindung) einwirken liess, und so entstand nach der Formel:



Er wählte den Namen Chinoxalin, um an die Aehnlichkeit mit dem Chinolin und der Entstehung aus Glyoxal zu erinnern.

Das Toluchinoxalin ist das nächst höhere Homologe des Chinoxalins und wurde deshalb zu den Versuchen gewählt, weil es sich durch leichte Darstellbarkeit auszeichnet.

Die Base löst sich in Aether, Alkohol, Benzol und kaltem Wasser in jedem Verhältniss. Die kalte wässrige Lösung trübt sich beim Erwärmen durch Ausscheiden der Base, welche in kaltem Wasser leichter löslich ist als in heissem.

Die Salze mit den Mineralsäuren sind in Wasser sehr leicht löslich; nur das Oxalat, welches beim Zusatz von überschüssiger Oxalsäure zu einer wässrigen Lösung der Base entsteht, ist schwer löslich in Wasser.

Dem Geruch nach erinnert das Toluchinoxalin an Chinolin und Nicotin, doch ist der Geruch angenehmer als der des ersteren.

Der Geschmack ist stark bitter und brennend.

Die Base wurde mir im Februar d. J. von meinem hochverehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. J. Rosenthal zu dem Zweck übergeben, sie auf ihre physiologische Wirkung zu untersuchen; und später stellte ich zum Vergleich Versuche mit dem Chinolin an.

Zu meinen Versuchen benutzte ich bis jetzt nur Frösche; die Base wandte ich in einer wässrigen Lösung von 0,4% an.

Die allgemeinen Erscheinungen, die nach Einspritzungen von mittleren Dosen (0,15—0,2) der Lösung auftreten, erreichen in der Regel sehr schnell, schon nach 20—30 Minuten, ihren Höhepunkt. Es erfolgt zuerst heftige Schmerzäusserung (lebhafte Sprünge und Wischen mit den vorderen Extremitäten über den Kopf), dann wird der Frosch ruhig, lässt in der Regel den Unterkiefer sinken und macht keine selbstständigen Bewegungen mehr oder nur vereinzelte mit sichtbarer Anstrengung. Schon nach durchschnittlich 10 Minuten bleibt der Frosch in jeder Lage, die man ihm giebt, liegen, reagirt aber noch auf schwache Hautreize. Sich selbst überlassen, bleibt der Frosch, den Kopf gesenkt auf dem Bauch liegen, die Extremitäten bleiben angezogen. Tactile Reflexe und die Leitung in den motorischen Bahnen sind in diesem Stadium vollständig aufgehoben und nach 35 Minuten in der Regel auch die stärksten electrischen.

Auch die Atemzüge verschwinden; die Herzaction wird äusserst langsam und der Frosch bleibt so 2—3 Stunden wie todt liegen, seiner willkürlichen und Reflexbewegungen vollständig beraubt. Darnach erholt er sich allmälig, zuerst kommen die Reflexbewegungen wieder, dann stellen

sich allmälig die Atemzüge — erst langsam und oberflächlich — wieder ein und zuletzt auch die activen Bewegungen; nach 6—8 Stunden ist der Frosch wieder vollkommen normal und munter.

Bei etwas kleineren Dosen von 0,1 treten ebenfalls nach durchschnittlich 30 Minuten diese Erscheinungen auf, nur viel schwächer: Die activen Bewegungen und Reflexe auf leichte Reize (tactile) sind aufgehoben; während die Atmung nur etwas langsamer und sehr unregelmässig vor sich geht. Der Frosch erholt sich schon nach $1^1/_2$—2 Stunden wieder. Bei grossen Dosen von 0,3—0,35 und darüber tritt die Wirkung noch früher ein. Fast unmittelbar, 3—5 Minuten nach der Injection, bleibt der Frosch regungslos liegen, die Atembewegungen sistiren ganz; die Pulsfrequenz sinkt oft sofort auf die Hälfte und schon nach 18—20 Minuten ist selbst auf stärkste electrische und Säure-Reize kein Reflex mehr vorhanden; der Tod erfolgt nach 3—4 Stunden.

Was die Wirkung auf die einzelnen Organe im Speciellen betrifft, so habe ich folgende Resultate erhalten:

Zuerst untersuchte ich die Wirkung auf das Herz und es fand sich, dass die Frequenz der Herzcontractionen bei Dosen von 0,15—0,2 sinkt und zwar kann sie bis über die Hälfte derselben fallen. Die Wirkung tritt nach 5—10 Minuten ein, und die Frequenz steigt dann langsam wieder nach 2—3 Stunden.

Versuch.

Einem mittelgrossen grünen Frosch (Rana esculenta) wurde das Herz blosgelegt; die Zahl der Contractionen desselben betrugen 96 pro Minute. Um 11 Uhr 50 Min. wurde 0,15 der 0,4%igen Lösung in die Lymphräume am Rücken injicirt.

11 Uhr 50 Min. 96 Contractionen,
11 „ 55 „ 90 „

12 Uhr		80	Contractionen,
12 „	10 Min.	66	„
12 „	15 „	56	„
12 „	20 „	48	„
12 „	30 „	48	„
12 „	45 „	44	„
1 „		44	„
1 „	10 „	44	„
2 „	15 „	48	„
3 „		66	„

Andere Versuche lieferten ein ähnliches Resultat.

Bei Dosen von 0,3 der Lösung und darüber tritt gleichfalls Pulsverlangsamung und nach 3—4 Stunden Herztodt in Diastole ein.

Versuch.

Mittelgrosser brauner Frosch (Rana temporaria) wurde auf dem Rücken befestigt und gefenstert.

12 Uhr	20 Min.	80	Herzcontractionen,
12 „	30 „	wurde 0,3 der 0,4%igen Lösung injicirt.	
12 Uhr	35 Min.	64	Contractionen,
12 „	40 „	56	„
12 „	45 „	50	„
12 „	50 „	48	„
12 „	55 „	44	„
1 „		44	„
1 „	5 „	42	„
1 „	10 „	42	„
1 „	50 „	30	„
2 „	15 „	24	„
3 „		12	„
3 „	10 „	6	„
4 „		Herzstillstand in Diastole.	

Die Herabsetzung der Frequenz der Herzaction ist unabhängig von der Einwirkung des Vagus; denn nachdem ich beide Vagi durchschnitten, trat dennoch Herzstillstand resp. Herzverlangsamung nach Injectionen des Toluchinoxalins ein.

Versuch.

Ein kleiner grüner Frosch wird auf dem Rücken befestigt und beide Vagi möglichst nahe am Herzen durchschnitten.

4 Uhr 20 Min.	112 Puls,
4 „ 30 „	wurde 0,2 in die Lymphräume am Rücken injicirt.
4 Uhr 40 Min.	68 Puls,
4 „ 45 „	60 „
4 „ 50 „	56 „
4 „ 55 „	48 „
5 „	44 „
5 „ 5 „	44 „
5 „ 10 „	42 „
5 „ 20 „	24 „
5 „ 30 „	16 „
5 „ 40 „	16 „
6 „	nur noch kaum merkbarer Puls,
7 „	Stillstand in Diastole.

Was die Wirkung auf die Respiration betrifft, so bleiben kleine Gaben bis zu 0,1 der Lösung ohne merklichen Einfluss auf dieselbe; dagegen bewirken Dosen von 0,15 an Atemstillstand nach 20 25 Minuten, der $1^1/_2$—2 Stunden anhält, um dann einer mässigen Atemfrequenz Platz zu machen. Dosen von 0,3 und darüber bewirken Atemstillstand nach circa 5 Minuten.

Versuch 1.

Mittelgrossem grünen Frosch, dessen Respiration 88 pro Minute zählte, wurde 0,15 in die Lymphräume injicirt.

4	Uhr	10	Min.	88	Respiration
4	„	20	„	40	„
4	„	25	„	24	„
4	„	30	„	12	„
4	„	35	„	—	„
5	„			—	
6	„			10	„
6	„	30	„	36	„

Versuch 2.

Einem mittelgrossen grünen Frosch, der 100 Respirationen pro Minute machte, wurde um 12 Uhr 30 Minuten 0,3 der Lösung in die Lymphräume am Rücken injicirt, nach 3 Minuten zählte die Respiration nur noch 20 pro Minute und nach 5 Minuten hörte sie vollkommen auf. Nach $3^1/_2$ Stunden war der Frosch todt.

Die Hauptwirkung des Toluchinoxalins betrifft das Gehirn und vor allem das Rückenmark.

Daraus, dass der Frosch kurz nach der Injection den Unterkiefer sinken lässt und bei noch vollständig erhaltener Reflexthätigkeit jede Lage beibehält, die ihm gegeben wird, und sozusagen ganz stumpfsinnig daliegt, ist wohl der Schluss berechtigt, dass das Gift lähmend auf das Gehirn wirkt.

Wenn man einem Frosch das Gehirn zerstört, ihn an einer Nadel aufhängt und ihm eine mittlere Dosis der Base in die Lymphräume am Rücken injicirt, so werden nach einiger Zeit auf tactilen Reiz die Oberschenkel nicht mehr angezogen, sondern die Unterschenkel gekreuzt, ein Phänomen, das dafür spricht, dass die Wirkung des Giftes immer von oben nach unten fortschreitet.

Wirkt nun das Gift auch auf die peripheren Nerven neben seiner Wirkung aufs Rückenmark und auf das Gehirn?

Um die willkürlichen Bewegungen auszuschalten, trennte ich entweder das Grosshirn vom Mittelhirn durch einen Scalpellschnitt in einer durch die beiden hintern Augenwinkel gehenden Linie, oder ich zerstörte mit einer Sonde, zwischen Schädel und erstem Halswirbel eingehend, das Gehirn vollständig.

Als Hautreiz benützte ich den faradischen Strom und zwar feine Electroden der secundären Rolle des Du-Bois-Reymond'schen Schlittens, die immer auf dieselbe resp. die correspondirende Stelle einer hinteren Extremität aufgesetzt wurde. Vor jeder Injection wurde die Reflexerregbarkeit mehrere Male geprüft, und nur solche Frösche benutzt, welche eine ziemlich constant bleibende Reflexerregbarkeit zeigten.

Es fand sich, dass bei Dosen von 0,15—0,25 die Reflexerregbarkeit bedeutend herabgesetzt wurde, während sie bei Dosen von 0,2—0,25 und darüber vollständig verschwand; und zwar trat die stärkste Wirkung regelmässig nach circa 30 Minuten bei mittleren, und bei grösseren Dosen schon nach circa 20 Minuten ein.

Versuch 1.

Einem mittelgrossen Frosch wurde das Gehirn zerstört und an einer gekrümmten Nadel aufgehängt; nach 20 Min. wurde dessen Reflexerregbarkeit geprüft. Die Zahlen, in Centimeter ausgedrückt, bedeuten die Entfernung der secundären Rolle von der primären des Du-Bois-Reymond'schen Schlittenapparats, bei der Reflexe auftraten.

	rechts	links
10 Uhr 50 Min.	18,6 cm.	19,0
11 „ 10 „	wurde 0,15 der Lösung in den Rücken injicirt.	

	rechts	links
11 Uhr 20 Min.	14,0 cm.	15,0 cm.
11 „ 30 „	9,0 „	8,8 „ (dabei kreuzen sich nur die Unterschenkel, während die Oberschenkel gekreuzt werden, tactile Reflexe vollk. aufgehoben).
11 „ 40 „	9,0	8,5 (dito)
11 „ 50 „	9,0	8,8 („)
12 „	11,0	11,0
1 „ 10 „	15,7	17,5
1 „ 30 „	16,0	18,0

Versuch 2.

Mittelgrosser Frosch wird enthirnt und aufgehängt. Nach 20 Minuten:

	rechts	links
9 Uhr 5 Min.	15,0	15,0
9 „ 15 „ wurden 0,2 in den Rücken injicirt.		
9 „ 25 „	12,0	10,0 (kein tactiler Reflex).
9 „ 35 „	5,5	6,0 (beiderseits kein tactiles Reflex).
9 „ 45 „	—	—
10 „ 30 „	10,0	7,0
10 „ 50 „	10,0	11,0
11 „	12,0	11,8

Versuch 3.

Mittelgrosser grüner Frosch, dem das Gehirn zerstört wurde, wurde an einer Nadel aufgehängt. Nach 20 Minuten:

	rechts	links
10 Uhr 29 Min.	11,0	11,0
10 „ 55 „ wurde		

0,3 in den Rücken injicirt.		
11 Uhr	8,0	10,4 (die Unterschenkel kreuzen sich allein, während die Oberschenkel gestreckt bleiben).
11 Uhr 10 Min.	5,8	6,5 (dito)
11 „ 20 „	3,0	2,0
11 „ 30 „	—	—
11 „ 40 „	—	—

Ferner machte ich verschiedene Versuche, in denen ich den peripheren Nerv direct reizte, um die Wirkung auf die peripheren motorischen Nerven zu untersuchen. Ich fand, dass auf die Leitung in den peripheren motorischen Nerven das Toluchinoxalin gar keinen Einfluss ausübt, dieselben reagirten vor wie nach der stärksten Vergiftung gleichmässig stark auf faradische Reize.

Versuch.

Der rechte Plexus ischiadicus eines kleinen braunen Frosches wurde unter Schonung der Iliaca präparirt und ziemlich hoch oben abgeschnitten und das periphere Ende gereizt.

10 Uhr 30 Min.	bei 65 ctm. Entfernung Zuckung,
10 „ 35 „	0,25 in den Rücken injicirt,
10 „ 40 „	65,5 Zuckung,
10 „ 50 „	65,0 „
11 „	65,0 „
12 „	65,7 „
2 „	64,3 „

Um zu erkennen, ob die Leitung in den motorischen Bahnen im Rückenmark gestört werde oder nicht, schlug ich folgendes Verfahren ein:

Es wurden die Frösche auf Brettchen gespannt, oder deren Gehirn zerstört, und unter Schonung der Gefässe entweder auf einer oder auf beiden Seiten der Plexus ischiadicus freigelegt, vor Vertrocknen geschützt und ebenso wie bei den vorigen Versuchen mit dem Du-Bois-Reymond'schen Schlittenapparat gereizt. Oder es wurde der Plexus ischiadicus durchschnitten und bald das centrale, bald das periphere Ende elektrisirt. Dabei wurden ebenfalls nur solche Frösche verwendet, bei denen die Erregbarkeit der centralen wie der peripheren Nervenendigungen ziemlich constant blieb.

Auf kleine Dosen wurde dabei die Reflexerregbarkeit und die Leitung der motorischen Bahnen im Rückenmark herabgesetzt, auf grössere vollständig gelähmt.

Versuch 1.

Mittelgrosser grüner Frosch wird auf einem Brettchen befestigt. Beide Ischiadici werden freigelegt.

	rechts	links	
10 Uhr 45 Min.	59,7	61,5	Zuckung,
	18,0	20,0	Reflex,
11 Uhr wurde 0,3 der Lösung in die Lymphräume am Rücken injicirt.			
11 Uhr 15 Min.	60,5	62,3	Z.
	7,0	8,5	R.
11 „ 22 „	59,4	61,6	Z.
	8,5	8,0	R. (kein tactiler Reflex)
11 „ 35 „	60,0	60,9	Z. (kein Reflex).

Versuch 2.

Grosser Frosch wird auf dem Bauche befestigt und beide Ischiadici freigelegt.

	rechts	links	
10 Uhr 25 Min.	41,8	37,5	Zuckung,
	9,9	9,7	Reflex,
10 „ 43 „	wurde 0,35 der Lösung in die Lymphräume des Rückens injicirt.		
	rechts	links	
10 „ 50 „	39,8	37,5	Zuckung,
	8,3	9,5	Reflex,
11 „	39,8	36,5	Z.
	6,0	6,0	R.
11 „ 5 „	40,0	36,5	Z.
	(kein Reflex.)		

Der Frosch erholt sich nicht mehr.

Versuch 3.

Mittelgrosser brauner Frosch wird auf dem Bauche befestigt. Der Plexus ischiadicus dexter freigelegt, zweimal unterbunden und durchschnitten.

11 Uhr 45 Min.	44 Zuckung (peripheres Ende).
	35,0 Reflex (centrales Ende gereizt).
12 „ 10 „	wurde 0,25 in die Lymphräume des Rückens injicirt.
12 „ 20 „	44,0 Z.
	20,0 R.
12 „ 30 „	43,6 Z.
	7,3 R.
12 „ 35 „	44,0 Z.
	(kein Reflex).

Versuch 4.

Mittelgrosser brauner Frosch wird enthirnt, der rechte Ischiadicus durchschnitten und nach 30 Minuten abwechselnd das centrale und das periphere Ende gereizt.

2 Uhr 20 Min.	67 Zuckung,
	50 Reflex,
2 „ 25 „	wurde 0,15 in den Rücken
	injicirt.
2 „ 30 „	67 Z.
	40 R.
2 „ 40 „	67,2 Z.
	20,0 R.
2 „ 50 „	66,8 Z.
	8,7 R.
2 „ 55 „	67,0 Z.
	4,0 R.
3 „	67,2 Z.
	(kein Reflex).

Versuch 5.

Mittelgrosser grüner Frosch wird auf dem Bauche befestigt; der rechte Ischiadicus durchschnitten und bald das centrale, bald das periphere Ende gereizt.

2 Uhr 35 Min.	60,5 Zuckung,
	30,0 Reflex,
2 „ 40 „	wurde 0,1 in den Rücken
	injicirt.
2 „ 52 „	60,5 Z.
	20,0 R.
2 „ 58 „	60,3 Z.
	20,0 R.
3 „ 5 „	60,0 Z.
	15,0 R.
3 „ 10 „	60,2 Z.
	10,0 R.
3 „ 20 „	60,2 Z.
3 „ 50 „	12,0 R.
4 „ 30 „	60,0 Z.
	18,0 Reflex.

Zu Controlversuchen injicirte ich auch einigen Fröschen die Lösung in die Lymphräume der Oberschenkel; es zeigte sich dabei, dass häufig, besonders bei grösseren Dosen, unmittelbar nach der Injection kurze Zeit auf tactile Reize der Reflex ausblieb. Diese Erscheinung ist wohl so zu erklären, dass der Schmerz, der durch die Injection verursacht wird, den Reiz auf Druck überwiegt und so die Wirksamkeit des letzteren paralysirt. Im Uebrigen bekam ich dieselben Resultate wie oben, nur kamen die Lähmungserscheinungen eher etwas später.

Versuch 1.

Mittelgrossem grünem Frosch wird in den rechten Oberschenkel 0,15 gr der 0,4%igen Lösung injicirt.

	rechts	links	
8 Uhr 30 Min.	9,7	9,9	Reflex bei Application des faradischen Stromes auf correspondirende Hautstellen des Unterschenkels.
8 Uhr 40 Min.	wurde 0,15 injicirt.		
8 „ 42 „	9,5	9,9	(kein tactiles Reflex rechts)
8 „ 48 „	8,0	8,1	R.
8 „ 58 „	7,0	7,2	„
9 „ 15 „	5,0	4,8	„
9 „ 30 „	2,0	2,5	„
9 „ 50 „	2,0	2,0	„
10 „ 50 „	2,8	2,2	„
12 „	8,5	9,0	„

Versuch 2.

Grosser grüner Frosch wird auf dem Bauche befestigt und der linke Ischiadicus freigelegt und durchschnitten.

	peripher	central
10 Uhr 10 Min.	60,0 Z.	37,0 R.

10 Uhr	15 Min.	wurde 0,3 in den rechten Oberschenkel injicirt,			
10 „	17 „	kein tactiler Reflex rechts.			
10 „	20 „	65,0 Z.	30,2 R.		
10 „	25 „	60,0 Z.	21,5 R.		
10 „	30 „	60,5 Z.	10,0 R.		
10 „	35 „	60,0 Z.	8,0 R.		
10 „	40 „	61,0 Z.	7,0 R.		
10 „	45 „	60,0 Z.	kein R.		

Das Toluchinoxalin beeinflusst also die peripheren motorischen Bahnen gar nicht; die motorischen Nerven behalten auch bei stärksten Dosen ihre Erregbarkeit vollkommen bei; die Hauptwirkung der Base ist auf das Rückenmark gerichtet und zwar setzt es die Reflexerregbarkeit und die Leitung in den motorischen Bahnen desselben bei kleinen Dosen (bis zu 0,15) herab, hebt sie bei grösseren Dosen vollständig auf; bei Dosen von 0,3—0,4 und darüber ist es ein für den Frosch tödtliches Gift. Dass aber die Base auf die sensiblen, resp. die sog. Reflexnerven oder excitomotorischen Nerven keinen Einfluss hat, dafür sprechen schon jene Versuche, bei denen auf Injectionen sowohl von kleineren, als auch von grösseren Dosen in einen Oberschenkel die Lähmung im Allgemeinen und in dem betreffenden Schenkel nicht schneller, sondern sogar eher etwas später eintrat, als nach Injectionen in den Rücken.

Dass die sensiblen Nerven nicht gelähmt werden, bewies mir folgendes Verfahren:

Es wurden die peripheren Nerven auf einer Seite von der Wirkung des Giftes dadurch ausgeschieden, dass die entsprechende Iliaca unterbunden wurde und der Nerv weit abpräparirt und durch eine Kochsalzlösung (0,6%) vor dem Vertrocknen geschützt wurde. Dann wurde die centri-

petale Leitung der Nerven durch direct auf dieselben applicirte faradische Ströme untersucht. Es zeigte sich, dass die Leitung in den centripetalen Nerven intact blieb, da, trotzdem das Toluchinoxalin auf die Nerven keinen Einfluss ausüben konnte, die gleichen Erscheinungen wie bei den früheren Versuchen eintraten; nämlich die Reflexthätigkeit und die willkürliche Bewegung gelähmt wurde.

Versuch 1.

Mittelgrosser brauner Frosch wird auf einem Brettchen befestigt und die Iliaca dextra unterbunden. Der Nervus cruralis wird an der Grenze zwischen Ober- und Unterschenkel weit hinauf frei präparirt, unten abgeschnitten und an seinem centralen Ende gereizt.

9	Uhr	30	Min.	37,5	Reflex,
9	„	35	„	wurde 0,1 injicirt.	
9	„	40	„	30,2	R
9	„	50	„	21,5	„
10	„			21,0	„
10	„	10	„	14,5	„
10	„	20	„	14,5	„
10	„	30	„	14,3	„
11	„			15,0	„
12	„	10	„	30,5	„

Versuch 2.

Mittelgrosser grüner Frosch wird auf dem Bauche befestigt, die rechte Iliaca unterbunden und der Nerv wie bei vor. Versuch präparirt.

9	Uhr	55	Min.	20,0	Reflex,
9	„	57	„	0,3 injicirt.	
10	„	7	„	8,7	R.
10	„	12	„	3,0	„
10	„	20	„	kein	„

Der Frosch erholt sich nicht mehr.

Versuch 3.

Mittelgrosser grüner Frosch wird entbirnt, die Iliaca dextra unterbunden und der Nervus cruralis hart bei seinem Eintritt in den Gastrocnemius durchschnitten und bis nahe an die Wirbelsäule sammt dem Plexus ischiadicus frei präparirt und das centrale Ende gereizt.

9 Uhr	50 Min.		34,0 Reflex,
10 „	wurde 0,15 injicirt.		
10 Uhr	5 Min.		30,0 R.
10 „	10 „		25,0 „
10 „	20 „		10,0 „
10 „	30 „		8,0 „
10 „	40 „		8,0 „
11 „			8,2 „
11 „	30 „		8.0 „
12 „			8,5 „
1 „			18,0 „

Versuch 4.

Kleiner grüner Frosch wird behandelt wie in Versuch 3.

9 Uhr			30,0 Reflex,
9 Uhr	10 Min.	wurde 0,25 gr. injicirt.	
9 „	15 „		26,0 R.
9 „	20 „		16,5 „
9 „	30 „		8,0 „
9 „	40 „		3,5 „
9 „	45 „		—

Da über die Wirkungen des nahe verwandten Chinolins auf Kaltblüter noch nichts bekannt ist, so stellte ich Parallelversuche mit diesem an und fand, dass die Wirkung auf das Rückenmark, die Herzaction und die Atmung genau dieselbe war wie die des Toluchinoxalins. Nur waren schon geringere Dosen wirksam resp. tödtlich. Man kann annehmen, dass sich das Verhältniss stellt wie 1:1,5.

Zum Vergleich will ich auch hier einige Versuche beifügen; zu denselben benutzte ich salzsaures Salz, das ich mir dadurch herstellte, dass ich zu 0,4 Theilen Chinolinbase und 0,8 Theilen Salzsäure 100 Theile Wasser zusetzte und auf diese Weise ebenso wie beim Tulochinoxalin eine 0,4%ige Lösung der Base oder eine 1,2%ige salzsaure Chinolinlösung bekam.

Versuch 1.

Mittelgrosser Frosch wird auf ein Brettchen gespannt und gefenstert:

11 Uhr 20 Min.	80 Puls 100 Resp.,
11 „ 30 „	wurde 0,3 der salzsauren Lösung in die Lymphräume am Rücken injicirt.
11 „ 35 „	68 Puls 6 Resp.
11 „ 40 „	56 „
11 „ 45 „	48 „
11 „ 50 „	44 „
11 „ 55 „	42 „
12 „	30 „
12 „ 5 „	24 „
11 „ 10 „	24 „
12 „ 30 „	16 „
1 „	6 „
1 „ 30 „	4 „

3 Uhr Herzstillstand in Diastole.

Versuch 2.

Mittelgrosser brauner Frosch wurde enthirnt und abwechselnd correspondirende Hautstellen gereizt.

	rechts	links
9 Uhr 5 Min.	15,0	14,5 R.
9 „ 10 „	wurde 0,15 der Salzlösung in den linken Oberschenkel injicirt.	

9 Uhr 12 Min.	15,0	15,0 R. (kein tactiler Reflex).
9 „ 18 „	12,0	13,0 R. (tactiler Reflex).
9 „ 25 „	10,0	10,0 „
9 „ 40 „	2,0	2,0 „
9 „ 50 „	(kein Reflex).	

Versuch 3.

Mittelgrosser grüner Frosch wird auf dem Bauche befestigt, der Plexus ischiadicus durchschnitten und central und peripher gereizt.

	central	peripher
11 Uhr 40 Min.	37,5	60,0
11 „ 45 „	wurde 0,1 der Lösung in die Lymphräume des Rückens injicirt.	
11 „ 50 „	31,5	60,0
12 „	10,0	59,2
12 „ 10 „	8,5	60,2
12 „ 20 „	8,5	60,0
1 „	10,0	60,3
3 „	34,0	59,0.

Versuch 4.

Mittelgrossem Frosch wurde die rechte Iliaca unterbunden, der Nervus cruralis weit hinauf präparirt und central gereizt.

12 Uhr	35,0 Reflex,
12 Uhr 10 Min.	wurde 0.25 injicirt.
12 Uhr 15 Min.	30 Reflex,
12 „ 20 „	20,7 „
12 „ 30 „	7,0 „
12 „ 35 „	kein Reflex.

Frosch am andern Morgen todt.

Versuch 5.

Mittelgrosser grüner Frosch wird behandelt wie in Versuch 4.

8 Uhr 10 Min.	28,5 Reflex
8 „ 12 „	wurde 0,1 der Lösung in den Rücken injicirt.
8 Uhr 20 Min.	20,0 Reflex.
8 „ 30 „	12,0 „
8 „ 35 „	10,0 „
8 „ 40 „	8,0 „
8 „ 45 „	8,0 „
8 „ 55 „	8,0 „
9 „ 20 „	11,0 „
10 „	19,7 „

Nachmittag war der Frosch wieder vollkommen munter.

Dass auch in der antiseptischen Wirkung das Toluchinoxalin dem Chinolin ähnlich sei, war nach diesen Befunden von vorne herein zu vermuthen, eine Vermuthung, die sich in der That bestätigte.

Donat untersuchte zuerst das Chinolin auf seine antiseptische Wirkung und fand, dass es ein Bakterien tödtendes Gift sei noch in einer 500fachen Verdünnung, und zwar demnach ein stärkeres als salicylsaures Natron (1:250), als Carbolsäure und Chinin (1:200) und als Borsäure (1:133) etc.

Ich fand ganz dieselbe Wirkung auch beim Toluchinoxalin.

Versuch 1.

100 gr. sauer reagirender Menschenharn wurde mit 0,2 gr. basischen Toluchinoxalin versetzt und in einem Kelchglase bei einer Tagestemperatur von 24° R. und darüber stehen gelassen.

Der Controlharn war nach 2 Tagen schon mit einer Pilzschicht überzogen und war trübe, während der mit Toluchinoxalin versetzte Harn noch nach 10 Tagen klar

war, sauer reagirte und nirgends eine Spur von Pilzen in ihm zu entdecken war.

Versuch 2.

50 gr frisches Kalbsblut wurde mit 0,2 gr Toluchinoxalin versetzt und bei hoher Temperatur vor dem Fenster stehen gelassen. Das Controlblut war nach 2 Tagen mit einer Pilzhaut überzogen und nach 4 Tagen war es schon in voller Fäulniss begriffen, während das Toluchinoxalin noch nach 6 Tagen keine Spur von Fäulniss zeigte.

Versuch 3.

Je 100 gr. Buchholzscher Nährflüssigkeit*) wurden mit kleinen, gleichen Quantitäten Pilzen und Bacterien, die von dem faulenden Harn genommen waren, geimpft, und die eine noch mit 0,2 gr Toluchinoxalin versetzt.

Am andern Morgen war die Probeflüssigkeit vollkommen getrübt und mit allen möglichen Bacterien und Schimmelpilzen durchsetzt. Die Toluchinoxalinflüssigkeit war noch nach 7 Tagen vollkommen klar.

Aus dem Bisherigen ergibt sich, dass das Toluchinoxalin ein Alkaloid ist, welches die Reflexerregbarkeit und die Leitung in den motorischen Bahnen des Rückenmarks, desgleichen die automatischen Herzcentren und die Atmung lähmt und ferner dass es ein gut wirkendes Antisepticum ist. Das Mittel auf seine Wirkung auf Säugethiere zu prüfen behalte ich mir noch vor.

---

*) 1 Theil weinsaures Ammon, $^1/_2$ Theil phosphorsaures Kalium, 10 Theile Candiszucker, 100 Theile Wasser.

Literatur.

O. Hinsberg: Ueber Chinoxaline. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. Jahrgang XVII Heft 3.

Donat: Physiologische und physiologisch-chemische Wirkung des Chinolins. Bericht der deutschen chemischen Gesellschaft. Jahrgang XIV Heft 1.